Information professionnelle du
Compendium Suisse des Médicaments

Irinotécan Labatec® 40mg/2ml et 100mg/5ml

LABATEC PHARMA

OEMéd

Composition

Principe actif: Irinotecani hydrochloridum trihydricum.

Excipients: Sorbitolum, Acidum lacticum, Aqua ad iniectabilia.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution à diluer pour perfusion: 20 mg/ml.

Flacons perforables unidose en verre: 40 mg/2 ml et 100 mg/5 ml.

Indications/Possibilités d'emploi

Irinotécan Labatec, en association avec le 5-fluorouracile (FU)/acide folinique (AF) ou en association avec le bévacizumab et le 5-FU/AF, est indiqué pour le traitement de première intention de patients présentant un carcinome colique ou rectal métastatique.

Irinotécan Labatec en monothérapie est indiqué pour le traitement du cancer colorectal avancé après échec d'un traitement antérieur par 5-FU (traitement de 2e ligne).

En association avec le cétuximab, Irinotécan Labatec est indiqué pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR (epidermal growth factor receptor) après échec d'un traitement cytotoxique incluant Irinotécan Labatec.

Posologie/Mode d'emploi

Après dilution, Irinotécan Labatec est administré en perfusion intraveineuse. Pour la préparation correcte et le mode d'emploi de la solution injectable, voir «Remarques particulières/Remarques concernant la manipulation».

Adultes

En monothérapie (traitement de 2ème ligne)

Administration «toutes les 3 semaines»

La dose recommandée est de 350 mg/m², administrés par perfusion intraveineuse de 30 à 90 minutes toutes les 3 semaines.

Administration «hebdomadaire»

La posologie recommandée est de 125 mg/m² d'Irinotécan Labatec administrés en perfusion intraveineuse de 90 minutes une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives, suivies de 2 semaines sans traitement. D'une manière générale, lorsque Irinotécan Labatec est utilisé en monothérapie, il est habituellement prescrit toutes les «3 semaines». Cependant, l'administration «hebdomadaire» peut être

considérée comme une alternative chez les patients pouvant nécessiter un suivi plus strict.

En association avec 5-FU/AF (traitement de 1ère ligne)

Administration «hebdomadaire» (AIO)

Perfusion intraveineuse d'Irinotécan Labatec 80 mg/m² en 30–90 min., suivi de AF (500 mg/m², en perfusion de 2 heures), puis de 5-FU (2,3 g/m² pendant 24 h), administré une fois par semaine pendant 6 semaines, suivi d'une semaine sans traitement.

Administration «toutes les 2 semaines» (De Gramont/dGM)

Au jour 1, perfusion intraveineuse d'Irinotécan Labatec 180 mg/m² en 30–90 min., une fois toutes les 2 semaines, suivie d'une perfusion AF (200 mg/m² en perfusion de 2 heures) et de 5-FU (400 mg/m² en bolus suivi par 600 mg/m² en perfusion de 22 heures). Au jour 2, AF et 5-FU sont administrés aux mêmes doses et selon le même schéma.

En association avec le cétuximab

La posologie d'Irinotécan Labatec correspond à celle utilisée en monothérapie (pour les deux schémas thérapeutiques). Le cétuximab est administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse; la dose initiale est de 400 mg/m² pendant 2 h, les doses suivantes sont de 250 mg/m² pendant 1 h. Irinotécan Labatec doit être administré au plus tôt 1 h après la fin de la perfusion de cétuximab.

Pour de plus amples indications sur le mode d'emploi et la posologie du cétuximab, consulter l'information professionnelle d'Erbitux.

En association avec le bévacizumab

Pour de plus amples indications sur le mode d'emploi et la posologie du bévacizumab, consulter l'information professionnelle d'Avastin.

Durée du traitement

Le traitement avec Irinotécan Labatec doit être poursuivi tant que l'on ne peut objectiver une progression de la maladie ou jusqu'à ce que les effets indésirables qui se manifestent ne soient plus tolérables.

Posologies spéciales

Ajustement de la dose dû à l'apparition d'effets indésirables

Irinotécan Labatec doit être administré après récupération convenable de tous les effets indésirables, c'est-à-dire grade 0 ou 1 selon les critères NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) et après disparition complète d'une diarrhée liée au traitement.

Avant chaque administration du traitement, les doses d'Irinotécan Labatec et de 5-FU si nécessaire, devront être réduites, en tenant compte des effets indésirables de plus haut grade observés et liés à l'administration précédente. Le traitement doit être retardé d'une ou deux semaines afin de permettre une récupération de tous les effets indésirables liés au traitement.

La posologie d'Irinotécan Labatec et/ou de 5-FU si nécessaire, devra être réduite de 15 à 20% en cas de survenue des effets indésirables suivants:

– toxicité hématologique: neutropénie grade 4, fièvre ou infection liée à une neutropénie (neutropénie grade 3–4 et fièvre grade 2–4), thrombocytopénie et leucopénie grade 4;

– toxicité non hématologique grade 3–4.

Patients en insuffisance hépatique

Il n'existe aucune étude chez les patients atteints d'insuffisance hépatique évaluée d'après le score de Child Pugh.

Chez les patients ayant une hyperbilirubinémie et une augmentation des transaminases lors de métastases hépatiques, la clairance de l'Irinotécan est diminuée (voir «Pharmacocinétique»). Aussi, une surveillance fréquente de la formule sanguine devra être réalisée pour ces patients et la dose devra être réduite comme suit:

Monothérapie

Administration «hebdomadaire»

Chez les patients présentant une augmentation des transaminases de grade 2 et une hyperbilirubinémie de grade 3: dose initiale de 60 mg/m².

Chez les patients présentant une augmentation des transaminases de grade 3 et une hyperbilirubinémie de grade 2: dose initiale de 60 mg/m².

Chez les patients présentant une augmentation des transaminases de grade 3 et une hyperbilirubinémie de grade 3: dose initiale de 40 mg/m².

Administration «toutes les 3 semaines»

Chez les patients ayant un taux de bilirubine allant jusqu'à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (grade 2), la dose recommandée d'Irinotécan Labatec est de 350 mg/m² toutes les 3 semaines.

Chez les patients ayant un taux de bilirubine >1,5 fois et ≤3 fois la limite supérieure de la normale (grade 3), la dose recommandée d'Irinotécan Labatec est de 200 mg/m² toutes les 3 semaines.

Les patients ayant un taux de bilirubine supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale (grade 4) ne doivent pas être traités avec Irinotécan Labatec (voir «Contre-indications»).

En association

Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique. De ce fait, un traitement par Irinotécan Labatec en association n'est pas recommandé.

Patients en insuffisance rénale

Il n'a pas été effectué d'études spécifiques chez des patients en insuffisance rénale. De ce fait, l'utilisation d'Irinotécan Labatec chez de tels patients doit se faire avec prudence. L'Irinotécan ne doit pas être utilisé chez les patients dialysés.

Enfants et adolescents

L'efficacité et la tolérance d'Irinotécan Labatec n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. L'utilisation n'est donc pas recommandée.

Patients âgés

Il n'a pas été effectué d'études pharmacocinétiques chez des patients âgés. Aussi convient-il de choisir la dose avec un soin particulier chez ces patients, car les personnes âgées présentent fréquemment une réduction des fonctions biologiques.

Cette population demande une surveillance plus étroite (cf. «Mises en garde et précautions»).

Contre-indications

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin et/ou avec une occlusion intestinale (voir «Mises en garde et précautions»).

Antécédents d'hypersensibilité sévère à l'Irinotécan ou à l'un des excipients d'Irinotécan Labatec.

Grossesse et allaitement (voir «Grossesse/Allaitement»).

Bilirubinémie supérieure à 3 fois la limite supérieure normale (grade 4) (voir «Mises en garde et précautions»).

Insuffisance médullaire sévère.

Indice de performance de grade OMS >2.

Dialyse.

Mises en garde et précautions

Irinotécan Labatec ne peut être utilisé que sous la direction de médecins possédant suffisamment d'expérience en chimiothérapie.

Etant donné la nature et la fréquence des effets indésirables, Irinotécan Labatec ne doit être prescrit dans les cas suivants qu'après que l'on aura évalué le bénéfice escompté et les éventuels risques thérapeutiques:

– chez les patients présentant un facteur de risque, notamment ceux dont le «Performance Status» selon les critères de l'OMS = 2;

– chez les patients qui peut-être ne suivent pas les recommandations pour le traitement des effets indésirables (nécessité d'un traitement antidiarrhéique immédiat et durable, combiné avec une abondante prise de liquides, en cas d'apparition de diarrhée tardive). Ces patients doivent être traités seulement en milieu hospitalier sous contrôle strict.

Diarrhée tardive

Si la diarrhée tardive n'est pas traitée immédiatement et correctement, elle peut menacer le pronostic vital, surtout en cas de neutropénie concomitante.

Les patients doivent être avertis du risque de diarrhée dite «tardive», qui peut survenir plus de 24 heures après l'administration d'Irinotécan et à tout moment jusqu'à la prochaine cure. En outre, le patient doit être informé avant sa sortie qu'en cas d'apparition de la diarrhée, il doit immédiatement commencer le traitement approprié et avertir le médecin.

En moyenne, la première selle liquide apparaît le 5^{e} jour lors de l'administration «toutes les 3 semaines» et le 11^{e} jour lors de l'administration «hebdomadaire» après la perfusion d'Irinotécan.

Les patients présentant un risque accru de diarrhée sont ceux qui ont subi antérieurement une radiothérapie abdomino-pelvienne, ceux qui présentent une leucocytose et les patients dont le «Performance Status» selon les critères de l'OMS est ≥2.

Dès la première selle liquide, le patient doit se mettre à boire abondamment des boissons riches en électrolytes. De surcroît, un traitement antidiarrhéique adapté doit être débuté. Le traitement antidiarrhéique actuellement recommandé consiste en de fortes doses de lopéramide (4 mg lors de la première prise puis 2 mg toutes les 2 heures).

Ce schéma thérapeutique doit être poursuivi sans modification pendant 12 heures après les dernières selles liquides. Le lopéramide ne doit pas être administré pendant moins de 12 h et, en aucun cas, pendant plus de 48 h consécutives, en raison du risque d'iléus paralytique.

Le traitement de la diarrhée doit être prescrit par le service hospitalier dans lequel Irinotécan Labatec a été administré. Lors de la sortie du patient, il conviendra de s'assurer que celui-ci a chez lui en réserve la médication appropriée, de manière à pouvoir traiter la diarrhée dès sa survenue.

Le lopéramide ne doit pas être administré à titre prophylactique, même aux patients chez lesquels une diarrhée tardive est apparue lors de précédents traitements.

L'administration prophylactique d'un antibiotique oral à large spectre, en association avec le traitement antidiarrhéique, peut être administrée chez les patients ayant une diarrhée associée à une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles <500/mm³).

Une hospitalisation associée à une antibiothérapie est recommandée pour le contrôle de la diarrhée dans les cas suivants:

– en cas de diarrhée associée à une fièvre;

– en cas de diarrhée sévère pour laquelle une réhydratation i.v. est nécessaire;

– en cas de vomissements avec une diarrhée tardive;

– en cas de diarrhée persistant après l'administration de lopéramide à hautes doses pendant 48 heures.

Chez les patients ayant présenté une forte diarrhée tardive, il est recommandé de procéder à une réduction de la dose lors des cures ultérieures (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Hématologie

Un contrôle hebdomadaire de l'hémogramme est recommandé lors du traitement avec Irinotécan Labatec. Les patients doivent être rendus attentifs au risque de neutropénies/infections et à la signification de l'apparition d'une fièvre.

En cas de neutropénie fébrile (température ≥38 °C et nombre de neutrophiles ≤1000/mm³), il faut procéder à un traitement d'urgence en milieu hospitalier, en administrant un antibiotique à large spectre par voie intraveineuse.

En cas d'effets indésirables hématotoxiques sévères, la dose d'Irinotécan Labatec doit être diminuée pour les administrations suivantes (voir «Posologies spéciales»).

Le traitement des patients ayant subi une irradiation pelvienne doit se faire avec une prudence accrue.

Les patients présentant de fortes diarrhées sont exposés à un risque accru d'infections et de toxicité hématologique.

Nausées/Vomissements

Des nausées et des vomissements ont été fréquemment rapportés. Il est recommandé d'administrer un traitement prophylactique avec un antiémétique avant chaque administration d'Irinotécan Labatec. Les patients atteints de vomissements et de diarrhée tardive doivent être traités dès que possible en milieu hospitalier.

Syndrome aigu de type cholinergique

En cas de symptômes aigus de type cholinergique (par exemple diarrhée précoce et un ensemble de symptômes tels qu'hypersudation, crampes abdominales,

myosis, larmoiements et/ou hypersalivation), il convient – en l'absence de contre-indications – d'administrer du sulfate d'atropine (0,25 mg par voie sous-cutanée) (voir «Effets indésirables»). La prudence est de rigueur chez les patients asthmatiques. Lorsque des réactions de type cholinergique se sont déjà manifestées lors d'une cure précédente, l'administration prophylactique de sulfate d'atropine est recommandée lors des cures ultérieures avec Irinotécan Labatec.

Patients présentant une obstruction intestinale

Ces patients ne doivent pas être traités avec Irinotécan Labatec tant que l'obstruction intestinale n'a pas été levée (voir «Contre-indications»).

Tractus respiratoire

Une pneumonie interstitielle se manifestant sous la forme d'infiltrats pulmonaires est occasionnellement survenue au cours d'un traitement par Irinotécan. Une pneumonie interstitielle peut avoir une évolution fatale. Les facteurs de risque sont une affection pulmonaire préexistante, l'utilisation de médicaments pneumotoxiques, une radiothérapie et un traitement par des facteurs de stimulation des colonies. Les patients qui présentent ces facteurs de risque devront, avant et pendant un traitement par Irinotécan, faire l'objet d'un contrôle étroit quant à la survenue de symptômes respiratoires.

Effet immunosuppresseur/augmentation de la susceptibilité aux infections

L'administration de vaccins vivants ou atténués chez les patients immunosupprimés par une chimiothérapie (Irinotécan y compris) peut provoquer des infections sévères ou fatales. Une immunisation par des vaccins vivants doit être évitée chez les patients sous Irinotécan.

Lors de l'utilisation de vaccins inactivés ou tués, il faut tenir compte de l'éventualité d'une diminution de la protection vaccinale.

Divers

La dose initiale doit être réduite et l'hémogramme doit être étroitement surveillé chez les patients présentant un syndrome de Gilbert avec une faculté réduite de glucuronidation (homozygotes pour UGT1A1x28).

De rares cas d'insuffisance rénale, d'hypotension, d'hypovolémie, d'hyponatrémie et de décompensation circulatoire ont été observés chez des patients ayant présenté des épisodes de déshydratation associés à une diarrhée et/ou à des vomissements, ou à un état septique (voir «Effets indésirables»).

Comme Irinotécan Labatec contient du sorbitol (voir «Composition»), il ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance congénitale au fructose.

Interactions

Les paramètres pharmacocinétiques d'Irinotécan associé au 5-fluorouracile et à l'acide folinique sont comparables à ceux observés en monothérapie.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a d'ailleurs été observée lors d'association avec le bévacizumab ou le 5-FU/acide folinique.

Du fait de l'activité anticholinestérase d'Irinotécan, les médicaments avec une activité anticholinestérase peuvent prolonger les effets bloquants neuromusculaires du suxaméthonium et le blocage neuromusculaire d'agents non-dépolarisants peut être antagonisé.

Inhibiteurs du CYP3A4

L'administration simultanée d'Irinotécan Labatec et de kétoconazole entraîne une diminution significative de l'AUC du métabolite glutaminique et une augmentation marquée de l'AUC du métabolite actif de l'Irinotécan (SN-38), en comparaison à une dose unique d'Irinotécan. L'exposition systémique au SN-38 peut également être augmentée en cas d'administration simultanée d'Irinotécan Labatec et d'autres inhibiteurs du CYP3A4 tels que les antiprotéases.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration simultanée de carbamazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne provoque une baisse des concentrations plasmatiques d'Irinotécan et de ses métabolites, le SN-38 et le SN-38 glucuronidé.

Lors d'une étude pharmacocinétique (n= 5), l'administration concomitante d'Irinotécan dosé à 350 mg/m² et de 900 mg de millepertuis (Hypericum perforatum) a induit une baisse de la concentration plasmatique du métabolite actif de l'Irinotécan (SN-38) de 42%.

Inhibiteurs de la glucuronidation

L'utilisation simultanée d'Irinotécan Labatec et d'inhibiteurs de l'UGT1A1 tels que l'atazanavir ou l'erlotinib (l'atazanavir inhibe en outre le CYP3A4) entraîne un risque d'exposition accrue au métabolite actif de l'Irinotécan (SN-38). Ce fait doit être pris en considération lorsque ces médicaments sont utilisés simultanément.

Grossesse/Allaitement

Aucune donnée sur l'emploi d'Irinotécan Labatec chez la femme enceinte n'est disponible. En expérimentation animale, l'Irinotécan s'est avéré embryotoxique et tératogène. Irinotécan Labatec ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

Les femmes en âge de procréer qui sont traitées avec Irinotécan Labatec seront informées qu'elles ne doivent pas être enceintes; en cas de grossesse, le médecin traitant devra être informé sans délai. Des mesures de contraception doivent être prises pendant le traitement et au minimum pendant 3 mois après la fin du traitement.

Allaitement

On ignore si Irinotécan Labatec passe dans le lait maternel. Chez l'animal, l'Irinotécan est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit être absolument interrompu pendant la durée du traitement par Irinotécan Labatec.

Autres informations voir «Données précliniques».

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Les patients doivent être rendus attentifs à la possibilité de survenue de confusion ou de troubles de la vision dans les 24 heures qui suivent l'administration d'Irinotécan Labatec ; ils seront incités à renoncer à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants liés de manière possible ou probable à l'administration d'Irinotécan ont été analysés sur une population de 765 patients à la dose recommandée de 350 mg/m² toutes les 3 semaines en monothérapie. Un même profil de tolérance a été observé chez 193 patients traités en monothérapie, suivant le schéma hebdomadaire, à la posologie de 125 mg/m² et en association avec 5-FU/AF (199 patients: 180 mg/m² toutes les 2 semaines ou 80 mg/m² toutes les semaines).

Les effets secondaires principaux d'Irinotécan sont la diarrhée et l'hématotoxicité.

La diarrhée tardive, qui survient plus de 24 heures après l'administration d'Irinotécan, constitue la toxicité dose-limitante d'Irinotécan. En moyenne, dans les études cliniques, la première selle liquide est apparue le 5^{e} jour lors de l'administration «toutes les 3 semaines» et le 11^{e} jour lors de l'administration «hebdomadaire» après la perfusion d'Irinotécan.

La neutropénie constitue un effet toxique dose-limitant. La neutropénie était réversible et non cumulative. Le délai moyen d'apparition du nadir était de 8 jours que ce soit en monothérapie ou en association.

Néoplasies bénignes et malignes

Un cas de leucémie promyélocytaire aiguë a été rapporté en tant que leucémie secondaire. Le patient, qui avait été traité préalablement par d'autres cytostatiques et radiothérapie, a été traité par Irinotécan et ensuite par une thérapie contenant des substances à base de platine.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique

Une neutropénie a été observée en monothérapie chez 78,7% des patients; chez 22,6% d'entre eux, elle s'est avérée de grade 4 (nombre de neutrophiles <500/mm³). Pour 18% des cures évaluables, le nombre de neutrophiles était <1000/mm³ et pour 7,6% des cures, le nombre de neutrophiles était <500/mm³. La récupération était généralement totale au 22^{e} jour.

En association, une neutropénie est observée chez 79,5% des patients et est sévère dans 8,7% des cas.

Une neutropénie fébrile a été rapportée fréquemment. Des épisodes infectieux ont été observés fréquemment et ils ont été associés en général à une neutropénie sévère avec deux cas de décès.

Une anémie a été observée en monothérapie chez environ 58,7% des patients (hémoglobine <8 g/dl dans 8% des cas et <6,5 g/dl dans 0,9% des cas).

En association, une anémie est rapportée chez 96,5% des patients (3% avec une hémoglobine <8 g/dl).

En monothérapie, une thrombocytopénie (<100'000/mm³) a été fréquemment rapportée (7,4% des patients traités et 1,8% des cures et chez 0,9% des patients et 0,2% des cures avec un nombre de thrombocytes <50'000/mm³). Chez presque tous les patients, la récupération a été complète au 22^{e} jour. En association, une thrombocytopénie (<100'000/mm³) est observée chez 30,3% des patients et 20,4% des cycles. Aucune thrombocytopénie sévère (<50'000/mm³) n'a été observée.

La récupération totale était en général atteinte dans les 7 à 8 jours.

Un cas de thrombocytopénie périphérique avec anticorps anti-thrombocytes a été rapporté après la mise sur le marché de l'Irinotécan.

Troubles du système immunitaire

Occasionnellement, des réactions allergiques légères ainsi que de rares réactions anaphylactoïdes ont été rapportées.

Troubles du système nerveux

Après la mise sur le marché d'Irinotécan, il y a eu de très rares cas de troubles du langage transitoires associés à la perfusion d'Irinotécan.

Troubles cardiovasculaires

Des cas occasionnels d'hypotension et d'insuffisance cardiaque ont été rapportés. La survenue d'événements myocardiques ischémiques après un traitement par l'Irinotécan a surtout été observée en cas d'affection cardiaque préexistante, en présence d'autres facteurs de risque connus d'affections cardiaques ou après une chimiothérapie cytotoxique antérieure.

Troubles respiratoires

Une pneumonie interstitielle et une pneumonie présentant des infiltrats pulmonaires ont été observées occasionnellement. Une dyspnée précoce a été rapportée.

Des cas de myoclonie phrénoglottique (hoquet) ont été signalés depuis la commercialisation.

Troubles gastro-intestinaux

Une diarrhée sévère a été observée chez 20% des patients en monothérapie et en association chez 21,6% des patients (7,4% des cycles) évaluables.

Les nausées et les vomissements sévères ont été très fréquemment observés chez environ 10% des patients en monothérapie malgré un traitement antiémétique, en association fréquemment chez 3,5% resp. 5% des patients.

Une insuffisance rénale, une hypovolémie, une hyponatrémie, une hypotension et une décompensation cardiaque ont rarement été rapportées en cas de déshydratation en relation avec une diarrhée et/ou des vomissements ou une septicémie.

Une constipation en relation avec Irinotécan et/ou le lopéramide est fréquemment observée (moins de 10% des patients). Des cas occasionnels d'obstruction intestinale, d'iléus ou d'hémorragie gastro-intestinale sont rapportés. De rares cas de perforations intestinales et de colite, dont des cas de typhlite et de colite ischémique ou ulcérative, ont été rapportés.

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés, dont un avec documentation bactériologique (Clostridium difficile).

D'autres effets indésirables légers (occasionnels à fréquents) tels qu'anorexie, douleurs abdominales et stomatite ont été rapportés.

De rares cas de pancréatite symptomatique ou d'élévation asymptomatique des enzymes pancréatiques et de mégacôlon ont été observés.

Altérations cutanées et sous-cutanées

L'alopécie a été très fréquente et réversible: 60% en monothérapie et 51,3% en association. De légères réactions cutanées ont été rapportées occasionnellement.

Troubles de l'appareil locomoteur

Des contractions musculaires précoces ou crampes et des paresthésies ont été rapportées.

Troubles rénaux et urinaires

Des cas occasionnels d'insuffisance rénale ont été rapportés.

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration

Un syndrome aigu de type cholinergique transitoire s'est très fréquemment (42,5%) manifesté et s'est avéré sévère chez 9% des patients traités par monothérapie et chez 1,5% des patients traités par association. Les symptômes principaux ont été une diarrhée précoce et divers autres symptômes tels que douleurs abdominales,

conjonctivite, rhinite, hypotension, vasodilatation, hypersudation, frissons, malaises, vertiges, troubles de la vision, myosis, larmoiements et hypersalivation pendant la perfusion d'Irinotécan ou dans les 24 heures suivantes (voir «Mises en garde et précautions»).

Une asthénie marquée a été observée chez moins de 10% des patients traités en monothérapie et chez 6,5% des patients traités par association. Dans les essais de phase II, l'asthénie a été prononcée chez 17,6% des patients. Le lien de causalité avec Irinotécan n'a pas été étudié. Une fièvre sans infection concomitante ou neutropénie sévère est apparue chez 12% des patients traités par monothérapie et chez 7,5% des patients traités par association.

Des réactions aux sites d'injection ont été rapportées occasionnellement.

Investigations

En monothérapie, une augmentation transitoire mineure à modérée des taux sériques soit des transaminases, soit des phosphatases alcalines, soit de la bilirubine est observée respectivement chez 9,2%, 8,1% et 1,8% des patients, en l'absence de progression des métastases hépatiques. Une augmentation transitoire mineure à modérée des taux sériques de créatinine est observée chez 7,3% des patients.

En association, une élévation sérique transitoire de grade 1 et 2 des SGPT, SGOT, phosphatases alcalines ou bilirubine à été observée chez respectivement 18,9%, 12%, 10,7% et 11,5% des patients, en l'absence de progression des métastases hépatiques. Une élévation sérique transitoire de grade 3 a été observée chez respectivement 0,5, 1%, 0% et 0,5% des patients. Aucune élévation de grade 4 n'a été observée.

Dans de très rares cas, une élévation passagère de l'amylase avec, en partie, une élévation passagère de la lipase ont été rapportées.

De rares cas d'hypokaliémie, principalement en relation avec des diarrhées et vomissements, ont été rapportés.

En association avec le cetuximab

Les effets indésirables mentionnés dans cette rubrique se rapportent à l'Irinotécan. On ne dispose d'aucun indice indiquant que le cetuximab influence le profil d'effets indésirables de l'Irinotécan ou vice-versa. Les effets indésirables supplémentaires survenant lors de l'association avec le cetuximab sont ceux qui sont attendus avec le cetuximab (p. ex. réactions cutanées >80%). Il convient donc de consulter également l'information professionnelle d'Erbitux.

En association avec le bévacizumab

Une hypertension de stade 3 a représenté le risque principal lors de l'administration d'Irinotécan combiné au bévacizumab à 5-FU et à l'acide folinique.

En outre, une augmentation de la diarrhée et de la leucopénie de degré 3 et 4 ont été constatées chez les patients traités par la quadruple association par rapport aux patients traités seulement par Irinotécan/5-FU/acide folinique. Pour des indications concernant les effets indésirables du bévacizumab, consulter l'information professionnelle d'Avastin.

Surdosage

Des surdoses jusqu'à environ deux fois la dose thérapeutique conseillée et pouvant éventuellement mettre la vie en danger ont été rapportées. Les effets indésirables principaux observés dans ces cas étaient une neutropénie sévère et une diarrhée. Il

n'existe aucun antidote connu. En cas de surdosage, il faut prendre toutes les mesures nécessaires pour prévenir une déshydratation due à la diarrhée ou une complication infectieuse.

Propriétés/Effets

Code ATC: L01XX19

Mécanisme d'action/Pharmacodynamie

L'Irinotécan, dérivé hémi-synthétique de la camptothécine, est un cytostatique. L'Irinotécan est un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I. Cette inhibition entraîne des lésions simple-brin de l'ADN, qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN et sont responsables de l'activité cytotoxique. Celle-ci est fonction du temps de contact avec les cellules et spécifique de la phase S.

Dans la plupart des tissus, l'Irinotécan est métabolisé par les carboxylestérases en un métabolite actif, le SN-38. Celui-ci est plus actif que l'Irinotécan sur la topoisomérase I purifiée et plus cytotoxique sur diverses lignées de cellules tumorales murines ou humaines.

Irinotécan possède un large spectre d'activité antitumorale *in vivo* sur des modèles murins de tumeurs (adénocarcinome P03 du canal pancréatique, adénocarcinome mammaire MA16/C, adénocarcinomes coliques C38 et C51) et sur des xénogreffes humaines (adénocarcinome colique Co-4, adénocarcinome mammaire Mx-1, adénocarcinomes gastriques ST-15 et SC-16). L'Irinotécan est également actif sur des tumeurs qui expriment la P-glycoprotéine (MDR) (leucémies P388 réfractaires à la vincristine et à la doxorubicine).

Un autre effet pharmacologique important de l'Irinotécan est son activité anti-acétylcholinestérasique.

Efficacité clinique

En monothérapie (traitement de 2ème ligne)

Des essais cliniques ont été conduits chez plus de 980 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en échec d'un traitement antérieur par 5-fluorouracile (5-FU) et traités «toutes les 3 semaines».

Dans 2 essais cliniques de phase III, Irinotécan versus «soins palliatifs» et versus 5-FU respectivement, Irinotécan a démontré une efficacité significativement supérieure en terme de survie médiane (9,2 versus 6,5 mois, resp. 10,8 versus 8,5 mois).

En association avec le 5-FU/l'acide folinique (traitement de 1ère ligne)

Dans un essai de phase III, un collectif de 385 patients souffrant d'un cancer colorectal avancé a été traité en première ligne avec Irinotécan + 5-FU/AF selon un schéma d'administration toutes les 2 semaines (De Gramont/dGM) ou un schéma d'administration hebdomadaire (AIO) (cf. «Posologie et méthodes d'administration»). Le taux de réponse (ITT-population) sous Irinotécan + 5-FU/AF a été significativement supérieur à celui de l'association 5-FU/AF seule (34,8% versus 21,9%). Selon le schéma de traitement, les résultats sont de 39,6% versus 25,0% (n= 97 patients) pour le schéma hebdomadaire (AIO) et 33,1% versus 21,0% (n= 288 patients) pour le schéma toutes les 2 semaines (dGM). La survie globale médiane de tous les patients randomisés était significativement plus longue dans le groupe traité par l'association avec Irinotécan comparée à celle du groupe traité par 5-FU/AF: 16,8 versus 14,0 mois (p= 0,028). Selon le schéma de traitement, les résultats sont de 19,2 mois versus 14,1 mois pour le schéma hebdomadaire (AIO) et de 15,6 mois

versus 13,0 mois pour le schéma toutes les 2 semaines (dGM).

En association avec le cetuximab

Voir l'information professionnelle d'Erbitux.

En association avec le bévacizumab

Voir l'information professionnelle d'Avastin.

Pharmacocinétique

Au cours d'essais de phase I et II, la pharmacocinétique de l'Irinotécan et du SN-38 (métabolite actif) a été évaluée chez 163 patients traités par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines à des doses allant de 100 à 750 mg/m², et chez 235 patients traités par perfusion intraveineuse hebdomadaire de 90 minutes à des doses allant de 50 à 180 mg/m². Le profil pharmacocinétique de l'Irinotécan est comparable avec les deux schémas d'administration. Une large variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques est observée pour le métabolite SN-38 avec les deux schémas d'administration.

Concernant le schéma d'administration toutes les 3 semaines à la posologie recommandée de 350 mg/m² (n= 47), la moyenne des concentrations maximales plasmatiques (C_{max}) en Irinotécan et en SN-38 est respectivement de l'ordre de 6,2 µg/ml et 92 ng/ml, avec des surfaces sous courbe (SSC) correspondantes à 24,8 et 0,56 µg × h/ml.

Concernant le schéma d'administration hebdomadaire à la dose recommandée de 125 mg/m² (n= 64), la moyenne des concentrations maximales plasmatiques (C_{max}) en Irinotécan et en SN-38 sont, respectivement, de l'ordre de 1,7 µg/ml et 26 ng/ml avec des SSC correspondantes à 10,2 et 0,23 µg × h/ml.

Aucune accumulation de la molécule-mère et du métabolite SN-38 n'a été observée.

La concentration maximale plasmatique (C_{max}) en SN-38 est atteinte en 30 à 90 minutes après la fin de la perfusion.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vd_{ss}) est de 150 l/m².

La liaison aux protéines plasmatiques mesurée *in vitro* s'élève à environ 65% pour l'Irinotécan et à environ 95% pour le SN-38.

L'Irinotécan peut être décelé quantitativement dans la salive, la sueur et le liquide pleural.

Chez l'homme, aucune donnée n'est actuellement disponible concernant le passage de l'Irinotécan dans le liquide céphalo-rachidien, dans le placenta et dans le lait maternel. Chez les rats, une faible quantité de radioactivité a été observée dans le système nerveux central, dans le placenta et dans le lait maternel après administration d'Irinotécan marqué au C^{14}.

Métabolisme

Deux voies métaboliques, chacune représentant au moins 12% de la dose, ont été identifiées: l'oxydation du cycle pipéridine terminal par l'enzyme cytochrome CYP3A4 résultant en un dérivé d'acide aminopentanoïque (APC) et un dérivé primaire d'amine; l'hydrolyse par des carboxylestérases en métabolite actif SN-38. Le SN-38 est principalement glucuronidé.

L'Irinotécan sous forme inchangée correspond à la majorité des formes plasmatiques, suivi par le dérivé d'acide aminopentanoïque, le SN-38 glucuronidé et le SN-38.

Elimination

La décroissance plasmatique de l'Irinotécan est biphasique ou triphasique.

La clairance corporelle totale est de l'ordre de 15 l/h/m², le temps de demi-vie de la phase terminale de 10 h.

Plus de 50% de la dose administrée par voie intraveineuse est excrétée sous forme inchangée, dont 33% dans les fèces et 22% dans les urines.

Le SN-38 glucuronidé est éliminé par excrétion biliaire et rénale (moins de 0,5% de la dose d'Irinotécan).

Les systèmes de sécrétion ATP-dépendants MRP-2 et MXR (résistance multi-xénobiotique) prennent part à la sécrétion biliaire de l'Irinotécan et de ses métabolites.

Cinétique pour certains groupes de patients

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'Irinotécan a été étudiée chez 33 des patients cancéreux souffrant d'insuffisance hépatique. La clairance de l'Irinotécan diminue de manière exponentielle avec l'augmentation de la bilirubine et de la phosphatase alcaline. Chez les patients ayant un taux de bilirubinémie compris entre 1,5 et 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), la clairance de l'Irinotécan est réduite de 40%. Chez de tels patients, une dose réduite d'Irinotécan de 200 mg/m² correspond à des concentrations plasmatiques comparables à celles observées avec une dose de 350 mg/m² chez des patients ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale

Il n'a pas été effectué d'études spécifiques chez des patients en insuffisance rénale.

Données précliniques

Mutagénicité

L'Irinotécan et le SN-38 se sont révélés mutagènes dans le test d'aberration chromosomique *in vitro* dans les cellules CHO ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Toutefois, aucun effet mutagène de ces substances n'a été mis en évidence dans le test d'Ames.

Cancérogénicité

Chez les rats traités une fois par semaine pendant 13 semaines à la dose maximale de 150 mg/m² de surface corporelle (dose inférieure à la moitié de la dose recommandée dans l'espèce humaine), aucune tumeur imputable au traitement n'a été rapportée 91 semaines après la fin du traitement.

Embryotoxicité, foetotoxicité et tératogénicité

Des études chez le rat et le lapin ont montré des effets indésirables (embryotoxicité, foetotoxicité et tératogénicité).

Lactation

L'Irinotécan marqué au C^{14} a été détecté dans le lait de rats allaités.

Remarques particulières

Incompatibilités

On ne connaît aucune incompatibilité pour l'heure.

Aucun autre médicament ou autres solutions de perfusion non recommandées ne doivent être mélangés à la perfusion.

Stabilité

Irinotécan Labatec ne peut être utilisé au-delà de la date imprimée sur l'emballage avec la mention «EXP».

Remarques concernant le stockage

Irinotécan Labatec doit être conservé à température ambiante (15-25 °C), à l'abri de la lumière dans l'emballage original et hors de portée des enfants. Ne pas congeler. Irinotécan Labatec ne contenant pas d'agent conservateur, la solution doit être administrée immédiatement après la reconstitution du mélange. Toutefois, si la reconstitution et la dilution ont été faites dans des conditions strictes d'asepsie, la solution de perfusion d'Irinotécan Labatec pourra être conservée et utilisée selon les règles suivantes: conservation à température ambiante (15–25 °C), la solution doit alors être utilisée dans les 12 h après reconstitution du mélange; conservation au réfrigérateur (+2 à +8 °C), la solution doit alors être utilisée dans les 24 h après reconstitution du mélange.

Remarques concernant la manipulation

Remarques concernant les cytostatiques

Respecter les instructions habituelles sur les cytostatiques lors de la manipulation d'Irinotécan Labatec, de la préparation de la solution à perfuser et de l'élimination du produit.

Préparation et utilisation de la solution à perfuser

A l'aide d'une seringue graduée, prélever dans le flacon perforable la quantité voulue d'Irinotécan Labatec, immédiatement avant l'administration, en veillant à respecter les conditions d'asepsie, et l'injecter dans un flacon ou une poche de perfusion de 250 ml contenant soit une solution de chlorure de sodium à 0,9% soit une solution glucosée à 5%. Mélanger soigneusement dans la solution à perfuser par rotation manuelle.

Irinotécan Labatec ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou d'autres solutions de perfusion!

Irinotécan Labatec est perfusé pendant 30 à 90 minutes dans une veine périphérique ou centrale. La préparation ne doit pas être administrée en bolus intraveineux ou en perfusion intraveineuse d'une durée inférieure à 30 minutes ou supérieure à 90 minutes.

Numéro d'autorisation

59284 (Swissmedic).

Présentation

Irinotécan Labatec solution à diluer pour perfusion 40 mg/2 mL : flacon perforable 1 [A].
Irinotécan Labatec solution à diluer pour perfusion 100 mg/5 mL : flacon perforable 1 [A].

Titulaire de l'autorisation

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin, (Genève).

Mise à jour de l'information

Novembre 2009.